INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº94

BUSCA REALIZADA EM 14 DE AGOSTO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 15 ARTIGOS E 5 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

SUMÁRIO

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 28 vacinas em fase clínica e 139 em fase pré-clínica, 167 candidatas a vacinas no total. As seguintes vacinas se encontram em fase 3 de avaliação: vacina ChAdOx1-S, da University of Oxford/ AstraZeneca; a Inativada da chinesa SINOVAC; a Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; a Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Beijing/Sinopharm; a mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 2 de avaliação: vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; vacina de Proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences. As seguintes vacinas estão em fase 1/2 de avaliação: Inativada do Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences; Vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals; Vacina de DNA plasmidial + adjuvante da Osaka University/AnGes/Takara Bio; Vacina de DNA plasmidial da Cadila Healthcare Limited; Vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium; Vacina de Virion Inativado da Bharat Biotech; Vacina Ad26COVS1 da Janssen Pharmaceutical Companies; Vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; Vacina baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) da Kentucky Bioprocessing, Inc; Vacina de mRNA da Arturus/Duke-NUS. As seguintes vacinas estão em fase 1: Vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya; Vacina da subunidade proteica Spike trimérica nativa da Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax; vacina de codificação de adenovírus símio (GRAd) com defeito de replicação da ReiThera/LEUKOCARE/Univercells; Vacina de proteína Spike recombinante com adjuvante AdvaxTM da Vaxine Pty Ltd/Medytox; Vacina de proteína Spike estabilizada com adjuvante MF59 da University of Queensland/CSL/Seqirus; Vacina baseada em vetor de sarampo do Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg CVR/Merck Sharp & Dohme; LNP-nCoVsaRNA da Imperial College London; Vacina de mRNA da Curevac; Vacina de mRNA da Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular (PLA)/Walvax Biotech; Vacina de partícula semelhante a vírus (VLD) derivada de planta com adjuvante GSK ou Dynavax da empresa Medicago Inc.; e por fim, a vacina S-2P protein + CpG 1018 da Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

VACINA DE VÍRUS INATIVADO

ARTIGO DE OPINIÃO \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Trata-se de uma análise sobre o relatório de dados preliminares de uma vacina de vírus inativado por SARS-CoV-2 mais adjuvante. Os autores relatam resultados preliminares dos ensaios clínicos randomizados de fase 1 e 2, com controle ativo (hidróxido de alumínio [alum]), duplo-cego, de uma vacina SARS-CoV-2 inativada por β-propiolactona com adjuvante em 0,5 mg de hidróxido de alumínio. Participantes saudáveis com idades entre 18 e 59 anos foram inscritos e os testes foram conduzidos na China. Na fase 1, que incluiu 96 adultos saudáveis, 3 concentrações de doses de imunógeno (vírus inativado) foram estudados (2,5, 5 e 10 μg, e uma dose apenas de adjuvante de alúmen; 24 participantes em cada grupo) e 3 vacinações foram administradas em dias 0, 28 e 56. Para a fase 2, que incluiu 224 adultos saudáveis, a dose média (5 μg) foi selecionada e administrada duas vezes em intervalos mais curtos do que na fase 1, nos dias 0 e 14 ou nos dias 0 e 21 (n = 84 em cada grupo; mais 28 participantes apenas de alum para cada programação). Este relatório preliminar indica que a vacina candidata de vírus inativado foi tolerada, segura e produziu anticorpos neutralizantes 14 dias após a vacinação de reforço. O resultado de segurança primário, reações adversas pós-injeção de 7 dias, ocorreram no ensaio de fase 1 em 3 (12,5%), 5 (20,8%), 4 (16,7%) e 6 (25,0%) pacientes apenas no alumínio, grupos de dose baixa, dose média e alta dose, respectivamente, e no ensaio de fase 2 ocorreram em 5 (6,0%), 4 (14,3%), 16 (19,0%) e 5 (17,9%) pacientes nos dias 0 e 14 de vacina, dias 0 e 14 apenas de alúmen, dias 0 e 21 de vacina e dias 0 e 21 apenas grupos de alúmen, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns foram dor no local da injeção e febre leves. As reações adversas locais e sistêmicas observadas não foram significativamente diferentes entre os grupos de vacina e os grupos de controle ativo (alúmen). Isso sugere que o adjuvante foi o responsável pela reatogenicidade observada nos grupos vacinais. O uso de um agente de controle ativo que produz reatogenicidade pode ser útil para o participante e o investigador cegarem a atribuição do grupo de estudo, um recurso que foi incluído em outro ensaio de fase 1/2. Outra limitação deste relatório é a ausência de um grupo de comparação para fornecer uma referência para a magnitude dos títulos de neutralização do soro relatados neste ensaio PRNT50. Em resumo, os autores concluem que o relatório preliminar de Xia e cols. fornece importantes resultados preliminares de segurança, tolerabilidade e resposta imune para uma vacina de vírus inteiro inativado por β-propiolactona contra COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6 de 6 critérios foram atendidos. O artigo traz uma análise do autor sobre os resultados preliminares de dois ensaios clínicos de uma vacina com vírus inativado para COVID-19.

DEXAMETASONA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *ARGENTINA*

Trata-se de informe de avaliação de tecnologias em saúde para responder à pergunta: em pacientes adultos internados com COVID-19, qual a efetividade e a segurança da dexametasona sistêmica, em comparação com o tratamento padrão? Considerou-se, para inclusão, ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliando dexametasona para COVID-19. Para estudar a segurança, foram incluídos ECR e estudos observacionais controlados. Realizou-se busca ampla, porém não sistemática, nas bases: OMS e OPAS, BRISA, RedETSA, sites de agências de ATS, sites de agências nacionais e internacionais reguladoras de alimentos, medicamentos e dispositivos médicos, além das bases Tripdatabase, Epistemonikos, Cochrane library, LILACS, PUBMED e google acadêmico. Ademais, utilizou-se o GRADE para avaliar a qualidade e a certeza da evidência selecionada por desfecho. Além do relatório preliminar do estudo RECOVERY, o restante da evidência foi indireto, proveniente de outras patologias como MERS, SARS ou influenza, além da síndrome do desconforto respiratório agudo. O uso de glicocorticoides (dexametasona 6 mg/dia por 10 dias) em pacientes com pneumonia por COVID-19 mostrou reduzir a mortalidade global em 28 dias (22,9% *vs.* 25,7; RR = 0,83, IC 95%: 0,75 a 0,93), e estima-se que seria necessário tratar 33 pacientes para evitar uma morte (NNT 33). Os resultados foram analisados nos seguintes subgrupos: (1) Pacientes com pneumonia grave com necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI): foi observado um maior impacto benéfico da intervenção sobre a mortalidade (29, 3% *vs.* 41,4%); RR = 0,64; IC 95%: 0,51 a 0,81 (CERTEZA MODERADA), indicando que seria necessário tratar 8 ou 9 pacientes para evitar um óbito (número necessário para tratar = NNT = 8,5). Em relação ao impacto do tratamento ou tempo de VMI, não foram encontradas evidências que permitissem avaliar esse desfecho. (2) Pacientes com pneumonia grave com necessidade de oxigenoterapia sem VMI: houve redução da mortalidade com a intervenção, embora de menor magnitude (23,3% *vs.* 26,2%); RR = 0,82; IC 95%: 0,72 a 0,94 (CERTEZA MODERADA), mostrando que seria necessário tratar 29 pacientes para evitar um óbito (NNT = 29). (3) Pacientes com pneumonias e sem necessidade de oxigenoterapia: há incerteza quanto ao efeito do tratamento (17,8% *vs.* 14,0%); RR = 1,19; IC 95%: 0,91 a 1,55 (CERTEZA MODERADA). Os autores recomendam a administração de dexametasona 6 mg/dia por 10 dias em pacientes com pneumonia grave por COVID-19 e necessidade de oxigenoterapia ou ventilação mecânica, tomando-se os cuidados habituais para o uso de corticosteroides em baixas doses.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, o estudo atende 7 de 16 critérios. Três critérios não foram aplicáveis, pois não foi conduzida metanálise. São limitações do estudo: não ter protocolo escrito previamente, a seleção e a extração dos resultados não foi feita em duplicata, nem foi apresentada lista de estudos excluídos. Ademais, o risco de viés e o financiamento dos estudos individuais não foram reportados.

ANAKINRA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ PERU

Trata-se de uma rápida revisão da literatura a respeito da eficácia e da segurança de anakinra no tratamento de pacientes adultos com COVID-19. Foi feita uma busca sistemática na MEDLINE por meio do PubMed, na Biblioteca Cochrane e em repositórios de pré-impressões medRxiv e bioRxiv, com o objetivo de identificar diretrizes para prática clínica (CPG), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos, estudos observacionais e séries de casos clínicos (mínimo de 5 pacientes). Também foram consultadas as páginas da web de grupos dedicados à pesquisa e à educação em saúde, bem como nas principais sociedades ou instituições especializadas, como a OMS e os CDC. Além disso, os ensaios clínicos em desenvolvimento foram pesquisados no site www.clinicaltrials.gov, http://apps.who.int/trialsearch e http://www.chictr.org.cn. A extração de informações foi feita por meio da estratégia de bola de neve, revisando as listas de referência de revisões sistemáticas, estudos primários e revisões narrativas relevantes selecionadas. Com as evidências disponíveis em 6 de junho de 2020, não é possível chegar a conclusões que permitam recomendações a favor do uso da anakinra no tratamento da COVID-19. Os estudos disponíveis até o momento são apenas exploratórios, portanto, RCTs com designs adequados são necessários para determinar se há um benefício nos resultados clinicamente relevantes, que podem ser atribuíveis a anakinra em pacientes com COVID-19 moderada a grave.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou parcialmente 4 de 16 critérios, sendo 4 deles não aplicáveis, pois não foi realizada metanálise e síntese quantitativa. Por ser uma revisão rápida, algumas limitações são inerentes a esse tipo de estudo. No entanto, os seguintes critérios não foram contemplados: não houve registro prévio do protocolo de revisão; os critérios de exclusão dos artigos não foram reportados; não há lista de estudos excluídos nem justificativas para possíveis exclusões; não há justificativas para a inclusão dos tipos de estudos utilizados na revisão; os autores não declararam a técnica utilizada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos; não está claro se fizeram a extração dos dados em pares; não há identificação do financiamento de cada estudo incluído; e, por fim, não há menção sobre alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão.

VACINA (VÍRUS INATIVADO)

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ CHINA

Trata-se da análise provisória de dois ensaios clínicos duplo cego, randomizados e controlados por placebo conduzidos para avaliar a segurança e imunogenicidade de uma vacina experimental de vírus inteiro inativado COVID-19 na China, registrado na plataforma chinesa de pesquisa clínica, sob n.º ChiCTR2000031809. Os ensaios foram conduzidos na província de Henan, China. No ensaio de fase 1, 96 participantes foram atribuídos a 1 dos 3 grupos de dose (2,5, 5 e 10 μg/dose) e um grupo de hidróxido de

alumínio (alúmen) como placebo (*n* = 24 em cada grupo), e recebeu 3 injeções intramusculares nos dias 0, 28 e 56. No ensaio de fase 2, 224 adultos foram randomizados para 5 µg/dose em 2 grupos (injeções nos dias 0 e 14 [*n* = 84] *vs.* apenas alúmen [n = 28] e dias 0 e 21 [*n* = 84] *vs.* alúmen apenas [*n* = 28]). Entre 320 pacientes que foram randomizados (idade média, 42,8 anos; 200 mulheres [62,5%]), todos completaram o ensaio até 28 dias após a vacinação de todo o curso. No ensaio de fase 1, as reações adversas de 7 dias ocorreram em 3 (12,5%), 5 (20,8%), 4 (16,7%) e 6 (25,0%) pacientes nos grupos alúmen, dose baixa, dose média e dose alta, respectivamente. Já no ensaio de fase 2, as reações adversas de 7 dias ocorreram em 5 (6,0%) e 4 (14,3%) pacientes que receberam injeções nos dias 0 e 14 para vacina e alúmen, e 16 (19,0%) e 5 (17,9%) pacientes que receberam injeções nos dias 0 e 21 para vacina e alúmen, respectivamente. A reação adversa mais comum foi dor no local da injeção, seguida de febre (leve e autolimitada); não foram observadas reações adversas graves. Os títulos médios geométricos de anticorpos neutralizantes nos grupos de baixa, média e alta dose no dia 14 após 3 injeções foram 316 (95% CI, 218–457), 206 (95% CI, 123–343) e 297 (95% CI, 208–424), respectivamente, no ensaio de fase 1, e foram 121 (95% CI, 95–154) e 247 (95% CI, 176–345) no dia 14 após 2 injeções em participantes que receberam vacina nos dias 0 e 14 e nos dias 0 e 21, respectivamente, no ensaio de fase 2. Não houve respostas de anticorpos detectáveis em todos os grupos controle (alúmen). Assim, neste relatório provisório dos ensaios de fase 1 e fase 2 de uma vacina COVID-19 inativada, os pacientes tiveram uma baixa taxa de reações adversas e demonstraram imunogenicidade até o período avaliado, porém, é digno de nota que o estudo ainda está em andamento. A eficácia e a avaliação de eventos adversos de longo prazo exigirão estudos de fase 3.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta baixo risco de viés: 1) Geração da sequência aleatória: geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés); 2) Ocultação de alocação: feita por estatístico não envolvido no ensaio, enumerados sequencialmente e com aparência idêntica (baixo risco de viés); 3) Cegamento de participantes e profissionais: Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés); 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés); 5) Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés); 6) Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés); 7) Outras fontes de viés: O estudo parece estar livre de outras fontes de viés (baixo risco de viés).

APREPITANTO

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ PAQUISTÃO

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, aberto, com dois braços, cujo objetivo foi avaliar os efeitos de uma terapia combinada incluindo dexametasona e aprepitanto em pacientes hospitalizados com Covid-19. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois braços: Controle (A) e Interventional (B). Ambos os braços receberam tratamento de rotina, incluindo dexametasona 20 mg, mas um braço recebeu uma cápsula de Aprepitant 80 mg uma vez ao dia como um adicional durante 3-5 dias, dependendo da condição do paciente. Os critérios de inclusão foram: pacientes acima de 18 anos, ambos os sexos, confirmados laboratorialmente (PCR) com COVID-19, com mais de 72 horas desde o aparecimento dos primeiros sintomas. O *endpoint* primário foi total de dias de hospitalização e a duração da doença. A média de idade dos pacientes no grupo A (controle) foi de 47,63 + 12,07 anos, enquanto 60,90 + 9,75 anos no grupo B (aprepitanto). Haviam 3 homens e 5 mulheres no grupo A, enquanto 8 homens e 2 mulheres no B. Quanto ao estágio da doença, no grupo A, 3 pacientes eram leves, 3 graves e 2 críticos. No grupo B, 2 pacientes eram leves, 3 graves e 5 críticos. A média de leucócitos no grupo A foi de 15,31 + 13,87 (valor $p > 0,05$), enquanto no grupo B foi de 15,10 + 6,01. A média de leucócitos no grupo A foi de 15,31 + 13,87 ($p > 0,05$), enquanto no grupo B foi de 15,10 + 6,01. A proteína C reativa média no grupo A foi de 7,877 +10,84 (valor $p > 0,05$), enquanto no grupo B foi de 12,12 + 16,39. A ferritina média no grupo A foi 411,10 + 289,42 (valor $p > 0,05$), enquanto no grupo B foi 649,7 + 605,15. A média de dímero D no grupo A foi 249,0 + 158,58 ($p > 0,05$), enquanto no grupo B foi 479,6 + 382,46. A média de DHL no grupo A foi 230,12 + 56,33 ($p < 0,05$), enquanto no grupo B foi 404,3 + 304,7. Azitromicina, Remdisivir, Tocilizumabe foram administrados em ambos os grupos como manejo de rotina e tratamento usual, independentemente da distribuição do grupo. Um paciente recebeu alta em ambos os grupos nos primeiros 5 dias. Os autores concluem que estes resultados são preliminares e que um estudo detalhado, com amostra maior, está em andamento. Ademais, sugerem que a substância P do vírus é uma possível causa do início da tempestade de citocinas desenvolvido na COVID-19, e por isso o antagonista do receptor da Neurocinina-1, aprepitanto, poderia ser utilizada no tratamento da doença.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta para avaliação do risco de viés da Cochrane, o estudo tem risco de viés alto: 1) Geração da sequência aleatória: informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto); 2) Ocultação de alocação: utilizou um processo aberto de alocação (alto risco de viés); 3) Cegamento de participantes e profissionais: autores mencionam que o estudo não foi cego para os participantes e para os profissionais (alto risco de viés); 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento (alto risco de viés). 5) Desfechos incompletos: pela descrição do estudo e por se tratar de um relatório preliminar não é possível avaliar se houve perda de dados (risco de viés incerto); 6) Relato de desfecho seletivo: os desfechos citados no artigo não foram apresentados adequadamente. O desfecho sobre tempo de duração da doença não foi reportado (alto risco de viés); 7) Outras fontes de viés: alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo, ausência de informação sobre um protocolo, tamanho amostral pequeno, uso de outras terapias ainda experimentais para COVID-19, periodicidade dos tratamentos utilizados, não avalia possíveis eventos adversos sobre a intervenção proposta, discrepância de informações referentes a critérios de inclusão (pacientes moderados a críticos) e o relato de pacientes incluídos (leves, graves e críticos) e não há menção sobre o tempo de acompanhamento dos participantes (alto risco de viés).

HIDROXICLOROQUINA E TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 176 pacientes diagnosticados com COVID-19. Os pacientes foram divididos em dois grupos: tratados com hidroxicloroquina (HCQ) (n = 144) *vs.* não tratados com HCQ (n = 32) e pacientes tratados com tocilizumabe (TCZ) (n = 32) *vs.* não tratados com TCZ (n = 144). A idade média em anos para o grupo HCQ *vs.* não-HCQ foi de 63,75 *vs.* 65,87, p = 0,55, enquanto que para o grupo TCZ *vs.* sem TCZ, foi de 58,09 *vs.* 65,48, p = 2,75. As comorbidades subjacentes mais comuns em todos os quatro grupos foram diabetes, hipertensão e doença arterial coronariana. Além de HCQ e TCZ, os pacientes também foram medicados com esteroides e anticoagulantes. Essas comorbidades subjacentes e os medicamentos não foram significativamente diferentes entre os grupos de comparação. A razão de chances não ajustada para os pacientes que necessitaram de UTI foi significativamente maior em pacientes que receberam TCZ em comparação com o grupo de controle (OR 2,6; IC95% 1,19–5,69; p = 0,003). Não houve diferença no tempo de hospitalização, ventilação mecânica e necessidade de diálise entre os grupos. Quando as variáveis de comorbidades foram ajustadas, não houve diferença entre os grupos TCZ e controle para nenhuma das variáveis analisadas. Já as avaliações com HCQ não demonstraram diferenças nas análises não ajustadas ou ajustadas para tempo de hospitalização, necessidade de UTI, ventilação mecânica e necessidade de diálise. Os autores concluíram que nem TCZ nem HCQ ofereceram uma redução significativa no tempo de hospitalização, necessidade de UTI, ventilação mecânica invasiva ou insuficiência renal aguda com necessidade de diálise. E que mais estudos são necessários para avaliar o impacto dessas terapias no tratamento da COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Os autores identificaram e lidaram com alguns fatores de confusão, no entanto, nem todos os fatores puderam ser ajustados. Além disso, as características demográficas dos pacientes foram fragilmente descritas. Vale ressaltar que esse estudo ainda não foi avaliado por pares.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O fármaco tocilizumabe (TCZ) tem sido utilizado no tratamento da síndrome de liberação de citocinas (SLC) relacionada à COVID-19. Contudo, existem preocupações quanto ao risco de infecções e toxicidades relacionadas a este medicamento. Nesta coorte retrospectiva, os autores procuraram avaliar a incidência dessas complicações em pacientes com COVID-19 que foram tratados com TCZ. Para tal, os pesquisadores incluíram todos os pacientes adultos internados com COVID-19, entre 1º de março e 25 de abril de 2020 que receberam TCZ (uma dose de 400 mg por via intravenosa, com a opção de outra dose, de acordo com a resposta clínica em 12–24 horas). Um grupo aleatório de pacientes que não receberam TCZ, mas que apresentavam os mesmos requisitos de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) e ventilação mecânica durante o curso clínico, foi utilizado como grupo controle. As toxicidades pós-TCZ avaliadas incluíram: testes de função hepática elevados (TFE), perfuração GI, diverticulite, neutropenia, hipertensão, reações alérgicas e reações relacionadas à infusão (administração). Como resultados, os autores descreveram que setenta e quatro (74) pacientes foram incluídos em cada grupo. Foram observadas infecções em sete adolescentes no grupo que recebeu TCZ (23%), e 6 (8%) infecções no grupo controle, que ocorreram > 48 horas após a admissão ($p = 0{,}013$). A maioria das infecções foi bacteriana, sendo a pneumonia a manifestação mais comum. Entre os pacientes que receberam TCZ, elevações de enzimas hepáticas foram observadas em 51%, neutropenia em 1,4% e hipertensão em 8%. A taxa de mortalidade entre aqueles que receberam TCZ foi maior do que no grupo controle (39% versus 23%, $p = 0{,}03$). Os autores concluíram que as infecções de início tardio foram significativamente mais comuns entre aqueles pacientes que receberam TCZ. Combinando infecções e toxicidades relacionadas ao TCZ, 61% dos pacientes tiveram uma possível complicação pós-TCZ. Por fim, os autores alertam que, enquanto se aguarda os resultados dos ensaios clínicos para estabelecer a eficácia do TCZ no tratamento da síndrome de liberação de citocinas relacionada à COVID-19, o potencial para infecções e toxicidades relacionadas ao TCZ deve ser cuidadosamente avaliado ao considerar seu uso.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Fatores de confusão, como, por exemplo, diferenças nas características clínicas basais entre os dois grupos e diferenças no tempo de internação dos pacientes, não foram considerados nas análises. Também não há informação se estratégias foram utilizadas para lidar com esses possíveis fatores de confusão. Não fica claro se os desfechos foram medidos de forma válida e confiável. Por fim, os próprios autores identificam como limitações adicionais o fato de que os critérios que foram utilizados para o diagnóstico de síndrome de liberação de citocina relacionada à COVID-19 não foram bem estabelecidos. Um desses critérios era baseado nas concentrações de marcadores da inflamação, como a Interleucina-6 (IL-6). Contudo, foi informado que os níveis de IL-6 não foram incluídos nas análises, porque não estavam disponíveis para todos os pacientes.

IECAS, BRAS

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESPANHA*

A presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode estar associada a um pior prognóstico em pacientes com COVID-19 e alguns estudos tem sugerido que inibidores do eixo renina-angiotensina-aldosterona podem influenciar no prognóstico desses pacientes. Baseado nessas informações, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a influência dos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e dos Bloqueadores do Receptor de Angiotensina 2 (BRA2), prescritos antes da admissão e/ou administrados durante a internação, no prognóstico de pacientes internados por COVID-19 com comprometimento respiratório. Trata-se, portanto, de um estudo de coorte observacional de uma série consecutiva de pacientes internados por COVID-19 em um único centro médico espanhol. O principal desfecho avaliado foi a mortalidade por qualquer causa e/ou necessidade de suporte ventilatório mecânico invasivo durante a admissão hospitalar. Para a análise primária, foi estabelecida uma variável com categorias mutuamente exclusivas: uso de IECA ou BRA2 e o não uso de IECA ou BRA2. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, um total de 921 pacientes foram incluídos, dos quais 400 administravam IECA ou BRA2 antes da admissão, e 521 pacientes não. Os pacientes com prescrição prévia de IECA ou BRA2 apresentaram média de idade elevada, e maior prevalência de fatores de risco e doença cardiovascular estabelecida em comparação aos pacientes sem uso prévio desses medicamentos ($p < 0,001$). Além disso, esse grupo de pacientes apresentou pior índice de Kirby (relação [PaO_2/FiO_2]), tanto na admissão quanto na evolução, além de linfopenia mais acentuada e parâmetros laboratoriais elevados. Entretanto, o tratamento anterior com IECA ou BRA2, em combinação ou separadamente, mostrou um efeito neutro em relação ao desfecho primário. Referente ao tratamento intra-hospitalar, a prescrição de corticoide sistêmico foi mais frequente em pacientes com prescrição prévia de IECA ou BRA2. Já o uso de IECA ou BRA durante a internação não mostrou impacto no risco de desenvolvimento de óbito por qualquer causa. Concluindo, pacientes com infecção respiratória por SARS-CoV-2 e com prescrição prévia de inibidores da ECA ou BRAs tiveram um risco menor de desenvolver o desfecho principal combinado (necessidade de ventilação invasiva + morte). Ademais, o uso desses medicamentos antes da internação ou durante a mesma apresentou efeito neutro sobre a mortalidade total e sobre a necessidade de ventilação mecânica invasiva, separadamente.[9]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o estudo atendeu 6 de 11 critérios, embora um deles não fora aplicável, pois o acompanhamento dos pacientes foi completo. As limitações encontradas foram: os grupos analisados são heterogêneos; a adesão terapêutica adequada dos medicamentos antes da internação não pode ser garantida; os possíveis efeitos provocados por diferentes doses dos medicamentos não foram avaliados; a posologia dos medicamentos utilizados não foi informada; indisponibilidade de um grupo controle sem infecção por COVID-19; o período de seguimento dos pacientes limitou-se ao tempo de internação (média de 8,8 dias), sendo um intervalo de tempo curto. Por fim, devido ao caráter observacional e unicêntrico do presente estudo, não se pode excluir o efeito de possíveis fatores de confusão, os quais não foram estudados.

ICATIBANTO

ESTUDO DE CASO-CONTROLE \ *HOLANDA*

Nesse estudo de caso-controle, os autores avaliaram se o uso de icatibanto, antagonista do receptor de bradicinina 2, poderia ser usado no tratamento de pacientes com COVID-19. Nove pacientes foram tratados com 3 doses de 30 mg de icatibanto por via subcutânea em intervalos de 6 horas. Para cada um dos nove pacientes que receberam icatibanto, dois pacientes foram pareados por sexo, idade, índice de massa corporal e dia da doença. Mudança na necessidade de oxigênio e oxigenação expressa como número absoluto de litros por hora serviu como a variável de resultado primária. Os desfechos secundários incluíram alterações no D-dímero, febre e segurança da medicação. Em todos os 9 pacientes houve uma diminuição acentuada na suplementação de oxigênio. Após 3 injeções de icatibanto, 4 pacientes (44%) não eram mais dependentes de oxigênio em 10 a 35 horas. Em 5 pacientes (56%), houve uma diminuição substancial da suplementação de oxigênio após tratamento com icatibanto. No geral, em 8 de 9 pacientes (89%) tratados com icatibanto, houve redução de 3 L/min ou mais, em suplementação de oxigênio após 24 horas. Dos 18 controles pareados, apenas 3 (17%) mostraram uma redução espontânea na suplementação de oxigênio de 3L/min ou mais dentro de 24 horas. Em três pacientes tratados com icatibanto houve um ressurgimento da necessidade de suplementação de oxigênio. O tratamento com icatibanto foi bem tolerado em todos os pacientes que receberam o medicamento. Não houve eventos adversos graves. Não houve associação clara com concentrações de dímero D e febre. Os autores concluíram que houve associação entre o recebimento de icatibanto e a melhora da oxigenação, no entanto essa associação deve ser confirmada por meio de ensaios clínicos randomizados.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies*, o estudo atendeu 8 de 10 critérios. Os autores não mencionam fatores de confusão e/ou estratégia para lidar com eles. Outra limitação é o pequeno tamanho amostral do estudo.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Neste artigo, os pesquisadores destacam algumas complicações cardiovasculares relacionadas à hidroxicloroquina (HCQ) e realizam uma análise de risco-benefício do seu uso em pacientes com COVID-19 leve a moderada. Os autores relatam o caso de uma paciente de 74 anos com história médica pregressa de doença arterial coronariana (DAC), doença pulmonar obstrutiva crônica e hepatite autoimune, que teve uma apresentação moderada de infecção por COVID-19. Internada inicialmente por possível pneumonia, foi tratada empiricamente com ceftriaxona e azitromicina (AZM). Na manhã da admissão, a paciente apresentava QTc de 446 ms. No segundo dia de hospitalização, foi considerada positiva para COVID-19 e influenza-B, e passou a receber HCQ e Tamiflu, associados à AZM. Uma repetição do ECG no quinto dia de hospitalização demonstrou prolongamento do Qtc para 650 ms, e várias contrações ventriculares prematuras foram observadas. HCQ e AZM foram posteriormente descontinuadas. No nono dia de internação, observou-se que seu QTc era de 458 ms. Ela teve uma recuperação sem intercorrências e recebeu alta hospitalar após 10 dias de internação. Nesse caso, os autores alegam que o curso hospitalar da paciente foi claramente complicado pelo uso da HCQ, além dos muitos agentes prolongadores do QTc que lhe foram prescritos, como a AZM. O segundo caso abordado foi de uma mulher de 40 anos, sem história médica significativa, que apresentou história de um dia de náuseas, vômitos e diarreia. Inicialmente, não houve suspeita de COVID-19 devido à ausência de febre. A paciente recebeu esteroides e um curso de cinco dias de AZM. Ela melhorou inicialmente, mas depois teve uma recaída uma semana antes da internação, quando desenvolveu sintomas de falta de ar e chiado leve. Após teste positivo para COVID-19, dois dias antes da admissão, seu médico da atenção primária iniciou o tratamento com HCQ. Após início do tratamento, ela desenvolveu náuseas, vômitos e diarreia em 48 horas e precisou de internação para administração de fluidos intravenosos. Seus sinais vitais demonstraram uma temperatura de 36,7°C e uma frequência cardíaca de 48 batimentos por minuto (bpm). O exame revelou sibilos bilaterais dispersos e bradicardia. Seu ECG mostrou bradicardia sinusal acentuada com frequência ventricular de 44 bpm. Ressalta-se que a paciente não tinha história prévia de arritmias. Os autores acreditam que os sintomas de diarreia súbita, náuseas e vômitos foram secundários ao uso da HCQ, assim como a bradicardia. A medicação foi descontinuada e os sintomas desapareceram; sua frequência cardíaca melhorou para 60 bpm e ela recebeu alta sem intercorrências, e sem medicação antimicrobiana. Os autores concluem que a terapia experimental com HCQ em pacientes com COVID-19 leve a moderada deve ser balanceada, considerando-se o risco potencial de complicações cardíacas, em ambientes hospitalares ou ambulatoriais. Por fim, defendem que, embora a HCQ possa ter algum efeito terapêutico, ainda não comprovado por meio de ensaios clínicos robustos, deve-se ter em mente que os pacientes podem sofrer mais danos do que benefícios com seu uso.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6 de 8 critérios foram atendidos. Como limitações, observou-se que as características demográficas das pacientes foram parcialmente descritas, e que os autores não descreveram as posologias dos medicamentos utilizados pelas pacientes.

FAVIPIRAVIR E MESILATO DE NAFAMOSTATE

ARTIGO DE OPINIÃO \ *JAPÃO*

Este artigo discute os efeitos adversos do tratamento de casos graves da COVID-19 com uma combinação de favipiravir (FAVP) e mesilato de nafamostate (MN), após questionamentos recebidos por outros autores sobre a possibilidade do FAVP induzir síndrome serotoninérgica. Os autores informam que encontraram várias complicações associadas aos medicamentos utilizados na COVID-19, incluindo MN e FVP (não combinados). Também reforçaram que, embora todos os três casos de complicações tratados com esses medicamentos tenham se recuperado bem, eventos adversos graves, que envolvem o SNC e complicações hemorrágicas, requerem consideração cuidadosa na sua utilização em pacientes com COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, o estudo atendeu 4 de 6 critérios. Foram usadas poucas referências sobre o assunto, e a rediscussão dos casos com eventos adversos não trouxe elementos suficientes para permitir a análise dos resultados discutidos.

TRATAMENTO DE SUPORTE

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste artigo, os autores descrevem um relato de caso de uma mulher de 75 anos de idade com fibrilação atrial paroxística, cardiomiopatia não isquêmica com fração de ejeção recuperada, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, doença renal crônica em estágio IV e hipotireoidismo. A paciente apresentou tosse e falta de ar por 3 dias e foi diagnosticada com COVID-19. O exame físico revelou dificuldade respiratória, estertores pulmonares bilaterais espalhados e nenhum edema periférico. A paciente apresentou QTc prolongado no início do estudo e, em decorrência da COVID-19, o prolongamento QT foi ainda mais notável (> 700 ms), precipitando episódios recorrentes de autoterminação de torsade de pointes que necessitaram de estimulação cardíaca temporária. A paciente evoluiu com piora da hipóxia, necessitando de intubação e ventilação mecânica. A tomografia computadorizada do tórax demonstrou agravamento das opacidades em vidro fosco bilaterais difusas. Apesar da correção da hipoxemia e da ausência de fatores reversíveis, como efeitos adversos de medicamentos e desarranjos eletrolíticos, o intervalo QT permaneceu persistentemente prolongado em comparação com a linha de base, com subsequente degeneração em taquicardia ventricular e morte. Dessa forma, os autores destacam que o quadro de inflamação sistêmica provocado pela própria COVID-19 pode levar a um maior prolongamento do intervalo QT e desmascarar arritmias ventriculares fatais em pacientes que têm um QT prolongado e baixa reserva de repolarização. Nesses casos, deve-se evitar o uso de medicamentos como a hidroxicloroquina/cloroquina e lopinavir/ritonavir, conhecidos por prolongar o QT diretamente por meio da inibição do canal de potássio hERG e indiretamente pelo aumento dos níveis circulantes de outros medicamentos prolongadores do QT concomitantes inibição pela enzima citocromo 450.[13]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Case Reports*, o estudo contempla 8 de 8 critérios listados, com especial atenção para a descrição do histórico da paciente, o detalhamento dos sinais clínicos e laboratoriais da paciente na evolução da doença.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *IRLANDA E HOLANDA*

Este estudo tem como objetivo discutir as propriedades gerais e a história antiviral de cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ), e analisar as evidências disponíveis contra COVID-19, isoladamente ou em combinação com outros medicamentos. Uma revisão da literatura foi realizada usando o PubMed e o Google Scholar para identificar os estudos científicos relevantes em língua inglesa. Para estudos adicionais, também foi consultada a base medRxiv.org. Foram incluídos estudos que analisaram a eficácia e segurança de CQ/HCQ em SARS, MERS e COVID-19 em modelos *in vitro* e *in vivo*. Devido à escassez de ensaios clínicos randomizados (ECR), outros estudos relevantes, como estudos observacionais, relatos de casos, séries de casos e artigos de revisão, também foram incorporados. Os autores detalham os resultados de 18 estudos, de delineamentos *in vitro*, observacionais e ECRs. Os autores consideram que as recomendações clínicas atuais sobre CQ/HCQ em COVID-19 não são apoiadas por evidências substanciais e a maioria dos estudos são metodologicamente inferiores. Os autores refletem que, na pandemia, são levados a decidir entre fornecer cuidados médicos ou produzir dados confiáveis e cientificamente válidos, o que pode comprometer a geração de resultados baseados em evidências clinicamente confiáveis. Como não há evidência clínica suficiente para refutar ou aceitar o uso de CQ/HCQ em COVID-19, os autores aconselham os médicos a evitar altas doses e exercer extrema cautela no uso compassivo de CQ/HCQ, particularmente em pacientes com comorbidades cardíacas. Os autores citam uma análise de qualidade dos estudos existentes de CQ/HCQ para COVID-19, a qual avalia a maioria dos estudos existentes para COVID-19 como gerais, tendenciosos e metodologicamente não rigorosos. Concluiu-se que os estudos clínicos disponíveis têm muitas limitações, como o tamanho da amostra, relato pouco claro da metodologia do estudo, falta de cegamento e/ou randomização, dados clínicos ausentes, inconsistências no tratamento versus grupos de controle, falta de grupos controle, taxas inconsistentes e análises não ajustadas. Os estudos observacionais podem levar a vieses, que podem influenciar significativamente os resultados dos estudos, tornando-os difíceis de interpretar e/ou replicar. Os autores concluem que o uso compassivo de CQ/HCQ pode ser uma opção na crise, apesar da ausência de evidências clínicas convincentes para a COVID-19. Sugerem que os médicos e pesquisadores atualizem e sigam regularmente as evidências e descobertas confiáveis disponíveis dos ensaios clínicos em andamento.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas metodológicas para avaliar a qualidade de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores fizeram uma busca sistematizada da literatura e apresentaram os resultados de forma isenta. Não realizaram avaliação metodológica sistematizada, mas criticaram algumas fraquezas de metodologia e reportaram os resultados de forma clara.

CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA

REVISÃO NARRATIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Os autores do artigo trouxeram uma revisão narrativa, na forma de carta ao editor, a qual traz algumas preocupações sobre os riscos cardiológicos que o uso da Cloroquina (CQ) ou Hidroxicloroquina (HCQ) podem trazer aos pacientes com COVID-19, principalmente quando associadas à Azitromicina. O risco associado ao uso de medicamentos que prolongam o QTc para COVID-19 pode levar a um aumento visível de morte cardíaca inesperada, particularmente quando eles são utilizados em conjunto ou com outros medicamentos que também prolongam o intervalo QTc. Um ensaio randomizado, paralelo e controlado por placebo, conduzido em 2013, envolveu 116 controles saudáveis recebendo 1000 mg de cloroquina sozinha ou em combinação com doses crescentes de azitromicina (500, 1000 e 1500 mg por dia). Os resultados mostraram que houve uma correlação definitiva entre a dose de azitromicina e o aumento do intervalo QTc ($p = 0{,}01$) na faixa de dose de 500 mg (10 ms) a 1500 mg (14 ms). Outro estudo clínico randomizado, duplo-cego, de fase IIb, realizado no Brasil em abril de 2020, comparou pacientes com diagnóstico de Covid-19 recebendo CQ em alta dose (600 mg, 2x/dia, por 10 dias) ou CQ em dose baixa (450 mg + placebo, 2x/dia no dia 0; 450 mg + placebo, 1x/dia, do dia 1 ao dia 4; quatro comprimidos de placebo, 2x/dia, do dia 5 ao dia 9). Os resultados indicaram que 18,9% do grupo de alta dose e 11,1% do grupo de baixa dose tiveram QTc prolongado para mais de 500 ms. Os investigadores também encontraram em estudos anteriores que o risco de prolongamento do QTc, ao usar CQ/HCQ sozinha ou em combinação com azitromicina, pode chegar entre 10 e 40 ms em 11-33% dos casos. Entretanto, cabe ressaltar que o aumento crítico do intervalo QTc para além de 500 ms é raro na maioria dos estudos, a menos que haja fatores de risco adicionais. Diante desses achados, os autores relatam que o uso *off-label* de CQ, HCQ e azitromicina tem significativamente aumentado durante a pandemia em tentativa de reduzir a mortalidade e morbidade causada pela COVID-19. Entretanto, o risco significativo de prolongamento do intervalo QTc continua sendo uma preocupação séria. Concluindo, é dada a recomendação de que os médicos precisam tomar precauções extras em ambientes ambulatoriais, onde o monitoramento cardíaco pode não estar prontamente disponível.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade de revisões narrativas. Uma análise crítica do texto identificou alguns pontos que devem ser relatados. Os autores basearam suas recomendações em apenas dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos dos medicamentos sobre a COVID-19; a revisão trouxe de forma bem simplificada os resultados dos estudos encontrados, não relatando maiores detalhes sobre os mesmos. Ademais, a ausência de uma pergunta estruturada com os critérios de inclusão e exclusão de artigos dificultam a análise de possíveis vieses de seleção dos estudos.

REFERÊNCIAS

1. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 13 August 2020.** Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 14/08/2020.
2. Mulligan MJ. **An Inactivated Virus Candidate Vaccine to Prevent COVID-19.** JAMA. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jama.2020.15539
3. RedARETS. **Uso de dexametasona en pacientes internados con COVID-19 - Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria.** Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/08/1116529/dexametasona-en-covid19-redarets-08-2020.pdf>. Acesso em: 13/08/2020.
4. Reporte breve nº 30 uso de anakinra para el tratamiento de pacientes con el diagnostico de COVID-19, 2020. **Seguro social de salud - essalud instituto de evaluacion de tecnologias en salud e investigación**
5. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, *et al.* **Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials.** JAMA. 2020 Aug 13. doi: 10.1001/jama.2020.15543.
6. Mehboob R, Ahmad F, Qayyum A, Rana MA, Tariq MA, Akram J. **Aprepitant as a combinant with Dexamethasone reduces the inflammation via Neurokinin 1 Receptor Antagonism in severe to critical Covid-19 patients and potentiates respiratory recovery: A novel therapeutic approach.** medRxiv 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1101/2020.08.01.20166678
7. Roomi S, Ullah W, Ahmed F, *et al.* **Efficacy of hydroxychloroquine and tocilizumab in patients with COVID-19: A single-center retrospective chart review.** JMIR (2020). Doi: https://doi.org/10.2196/preprints.21758
8. Pettit N N, Nguyen C T, Mutlu G M, *et al.* **Late Onset Infectious Complications and Safety of Tocilizumab in the Management of COVID-19.** Journal of Medical Virology. https://doi.org/10.1002/jmv.26429
9. Martínez-del Río J, Piqueras-Flores J, Sierra PNM *et al.* **Análisis de la relación entre los inhibidores del sistema renina-angiotensina y la evolución de pacientes hospitalizados por infección respiratoria COVID-19.** Med Clin (Barc). 2020. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.07.004
10. Veerdonk FL, Kouijzer IJE, Nooijer AH, *et al.* **Outcomes Associated With Use of a Kinin B2 Receptor Antagonist Among Patients With COVID-19.** JAMA Network Open. 2020;3(8):e2017708. Doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.17708
11. Patel J, Patel R, Rodriguez L M, Blanco A , Hamza A. **Cardiovascular Considerations of Experimental Hydroxychloroquine Therapy on Patients Diagnosed With COVID-19: A Case Series Review.** Cureus 12(7): e9151. (July 12, 2020) DOI 10.7759/cureus.9151
12. Hifumi, T.**, Isokawa, S.,** Otani, N. *et al.* Adverse events associated with nafamostat mesylate and favipiravir treatment in COVID-19 patients. Crit Care 24, 497 (2020). https://doi.org/10.1186/s13054-020-03227-4
13. Anupama BK, Soumya A, Debanick C. **Prolonged QT Interval in a Patient With Coronavirus Disease-2019: Beyond Hydroxychloroquine and Azithromycin, 2020.** Journal of Investigative Medicine, https://doi.org/10.1177/2324709620948407
14. Acharya Y, Sayed A. **Chloroquine and hydroxychloroquine as a repurposed agent against COVID-19: a narrative review.** Ther Adv Infect Dis [Internet]. 2020 Jan 1;7:2049936120947517. Available from: https://doi.org/10.1177/2049936120947517

15. Mansuri Z, Adnan M, Motiwala F *et al.* **Risk of QTc prolongation with Chloroquine/Hyroxychloroquine and Azithromycin treatment for COVID-19: Quantification and precautions for a busy clinician.** Journal of Arrhythmia. 2020;36:806–807. https://orcid.org/0000-0002-7232-6136
16. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (COVID-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 33: página 1-página 83.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 94: busca realizada em 14 de agosto de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04514302/México	Imunoterapia	Fragmentos de imunoglobulina equina anti-SARS-CoV-2 (INOSARS)	Placebo	Ainda não recrutando	14/08/2020	Hospital San Jose Tec de Monterrey
2	NCT04513158/EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	14/08/2020	Joseph M. Flynn, D.O., MPH; Norton Healthcare
3	NCT04513470/Israel	Terapia celular	Allocetra-OTS (terapêutica baseada em células composta de células apoptóticas precoces do doador)	Sem comparador	Recrutando	14/08/2020	Hadassah Medical Organization
4	NCT04513184/México	Corticosteroides	Dexametasona intravenosa	Dexametasona nasal	Ainda não recrutando	14/08/2020	Edda Sciutto Conde; Hospital General de Mexico Dr. Eduardo Liceaga; Instituto Nacional de Cardiologia Ignacio Chávez; Instituto Nacional de Neurologia y Neurocirugia Manuel Velazco Suarez; Universidad Nacional Autonoma de Mexico
5	NCT04513314/EUA	Anticonvulsivante; antipsicótico	Valproato; Quetiapina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	14/08/2020	University of Miami

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão COVID-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a COVID-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID-19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com COVID-19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com COVID-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará – ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study – The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study – Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda – EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará – PROPESQ/UFC
142	26/07/20	Uso de plasma obtido de pacientes convalescentes de COVID-19 como terapêutica coadjuvante no tratamento dos quadros de pneumonia grave	Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP
143	26/07/20	Uso de células-tronco mesenquimais no tratamento sintomático de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
144	26/07/20	Avaliação da eficácia e segurança de PTC299 em participantes hospitalizados com COVID-19 (FITE19)	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
145	26/07/20	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19 em Caxias do Sul	Fundação Universidade de Caxias do Sul FUCS/RS
146	26/07/20	Tratamento anti-androgênico para COVID-19 – AndroCoV trial	Flavio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos Ltda
147	26/07/20	Ensaio SARS-COV2 do coronavírus com colchicina (colcorona).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
148	26/07/20	Um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo de lenzilumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 severa e crítica	Rede D'Or São Luiz S.A.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
149	01/08/20	Estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de ABX464 no tratamento de inflamação e na prevenção de insuficiência respiratória aguda associada à COVID-19 em pacientes com – 65 anos de idade e em pacientes com – 18 anos de idade, com pelo menos um fator de risco adicional, que foram infectados por SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
150	01/08/20	PIONEER – Estudo clínico randomizado e controlado da intervenção precoce em pacientes hospitalizados com COVID-19: favipiravir e tratamento convencional versus tratamento convencional	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz RJ
151	01/08/20	Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Veículo-Controlado, Multicêntrico, com Grupo Paralelo, de APL-9 em síndrome do desconforto respiratório, Leve a Moderada, decorrente de COVID-19 – (APL9-COV-201)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
152	01/08/20	Protocolo AT-03A-001: Estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de AT-527 em participantes com COVID-19 moderada	Chronos Clínica Médica LTDA
153	01/08/20	C4591001 – Estudo de fase 1/2/3, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador e de determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia de vacinas candidatas com SARS-COV-2 RNA contra a COVID-19 em adultos saudáveis.	Centro Paulista de Investigação Clínica e Serviços Médicos LTDA – CEPIC
154	08/08/20	Eficácia do uso do plasma convalescente no tratamento de pacientes com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina- Hemosc
155	08/08/20	Estudo adaptativo, multicêntrico, controlado e randomizado de fase 2/3 sobre a eficácia e segurança da Reparixina no tratamento de pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
156	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Hospitalizados com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
157	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Ambulatoriais com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
158	08/08/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos para avaliar a segurança e a eficácia do inibidor de alfa1-proteinase (humano) líquido mais tratamento médico padrão (SMT) versus placebo mais SMT em participantes hospitalizados com COVID-19	Sociedade Literária e Caritativa Santo Agostinho

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972